

# BEST AVAILABLE COPY

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-204725

⑬ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)10月16日

A 61 K 37/04  
// A 61 L 25/00  
C 09 J 3/24

7138-4C  
6779-4C  
7102-4J

審査請求 未請求 発明の数 3 (全3頁)

⑮ 発明の名称 組織接着材の製法

⑯ 特 願 昭59-60511

⑰ 出 願 昭59(1984)3月27日

⑱ 発 明 者 アドルフ・リントナー オーストリア国1180ウィーン、ブルーメンガッセ22番  
⑲ 発 明 者 イェントラ・リナウ オーストリア国1224ウィーン、ラーフェンデルバーク24番  
⑳ 出 願 人 イムノ・アクチエンゲ オーストリア国1220ウィーン、インダストリーストラッセ72番  
ゼルシャフト・フュー  
ル・ヘミシユームデイ  
ツイニツシエ・プロデ  
ユクテ  
㉑ 代 理 人 弁理士 青 山 蓼 外1名

## 明 細 書

### 1. 発明の名称

組織接着材の製法

### 2. 特許請求の範囲

(1) ひとまたは動物蛋白に基づく組織接着材の製法において、組織適合性平坦材料にフィブリノーゲンおよび第ⅠⅢ因子からなる溶液を含浸させる工程、および上記組織適合性平坦材料のコヒーレントマトリックスを有する上記含浸平坦材料を凍結乾燥する工程からなる方法。

(2) 組織適合性平坦材料が、コラーゲン、ゼラチンまたは多糖類から選ばれた材料を基礎とする不織布またはシートからなるものである、特許請求の範囲第1項記載の方法。

(3) 組織適合性平坦材料に含浸させる溶液が、さらにプラスミン阻害剤、抗生物質または細胞増殖抑制剤の少なくとも1種を含む、特許請求の範囲第1項記載の方法。

(4) ひとまたは動物蛋白に基づく組織接着材の製法において、多孔性コラーゲン平坦材料が得ら

れるようにコラーゲン水溶液を凍結乾燥して平坦材料を製造する工程、上記多孔性コラーゲン平坦材料にフィブリノーゲンおよび第ⅠⅢ因子からなる溶液を含浸させる工程、および上記コラーゲン平坦材料のコヒーレントマトリックスを有する上記含浸コラーゲン平坦材料を凍結乾燥する工程からなる方法。

(5) ひとまたは動物蛋白に基づく組織接着材の製法において、フィブリノーゲン、第ⅠⅢ因子およびコラーゲンを含む平坦材料が形成されるようにフィブリノーゲン、コラーゲンおよび第ⅠⅢ因子の水溶液を凍結乾燥することからなる方法。

(6) 水溶液が、さらにプラスミン阻害剤、抗生物質または細胞増殖抑制剤の少なくとも1種を含む、特許請求の範囲第5項記載の方法。

(7) さらに、平坦材料の生成のためのフィブリノーゲン、コラーゲンおよび第ⅠⅢ因子の凍結乾燥を上記水溶液の追加量を生成平坦材料上に適用することにより少なくとも1回反復し、多層平坦材料が生成するように上記水溶液の追加量を凍結

特開昭60-204725(2)

乾燥する工程からなる。特許請求の範囲第5項記載の方法。

### 3.発明の詳細な説明

この発明は、フィブリノーゲンおよび第ⅠⅢ因子を含有し、所望によりプラスミン阻害剤、抗生物質および細胞増殖抑制剤を含む、ひとまたは動物蛋白に基づく組織接着材の製法に関するものである。

止血および傷の被覆のために血液凝固物質を用いることは知られている。これに関する最初の示唆にしたがつて、フィブリンタンポンおよびフィブリン小板が用いられた。フィブリノーゲンおよび第ⅠⅢ因子の組織接着剤の製法は、米国特許第4362567号、第4298598号および第4377572号に記載されている。

さらに、傷の被覆に、多孔性構造を有しコラーゲンに基づく組織接着材を用いることも公知であり、そこではコラーゲン線維からなる不織布が傷に適用されている。

コラーゲン不織布の固定には、フィブリノーゲ

ン・トロピン混合物を傷領域に適用するかまたはコラーゲン不織布の内面に適用し、不織布を傷に圧接する。しかし、この方法は、トロピンによつてフィブリノーゲンが極めて急速に凝集し、そのためコラーゲンへ浸透することができないという欠点を有する。また、フィブリノーゲン・トロピン混合物を用いると固定操作を最適期に行なうのが極めて困難である。

さらに、傷の治療材料も（西独公開公報第2914822号により）公知であり、この材料は、第ⅠⅢ因子を固定した（例えばコラーゲンまたは合成ポリマーの）線維構造を有する。この材料は、傷領域に存在する凝固活性因子の共同作用があつて始めて機能できるものであるから、傷の接着材としては好適でない。これらの因子は微量しか存在せず、充分でないからである。

この発明は、上記の欠点および難点を克服しようとするものであつて、前述した方法を提供することにより、制限なく使用でき、止血、傷の被覆および組織の結合に使用できる組織接着材であつ

て、その適用のために傷領域の特別な準備を必要とせず、緊密な傷の被覆または結合を保証するものの製造を可能とするものである。

この発明によると、上記の目的は、組織適合性材料、特にコラーゲン、ゼラチンまたは多糖類、並びにフィブリノーゲンおよび第ⅠⅢ因子を含む水性混合物を製造し、平面構造に成形して、不織布またはシートのような平坦材料を生成し、組織適合性材料のマトリックスを凍結乾燥することにより達成される。

好ましい態様によると、混合物およびその平面構造への成形は、多孔性コラーゲン不織布にフィブリノーゲンと第ⅠⅢ因子を含む水溶液を含浸させることにより行なわれる。

予じめ製造した多孔性コラーゲン不織布を用いるのが適当である。

多孔性コラーゲン不織布としては、コラーゲン水溶液の層を凍結乾燥して得た不織布を用いるのが好ましい。

有利な態様によると、多層性平坦材料を作るた

めに、混合物を平面構造にする成形および凍結乾燥を少なくとも1回くり返す。

以下、実施例によりこの発明を詳細に説明する。

#### 実施例1

冷凍ひと新鮮血漿を2℃に加熱し、第ⅠⅢ因子とフィブリノーゲンを含む冷凍沈殿を遠心分離により得る。

冷時可溶性蛋白を冷凍沈殿から緩衝液で抽出して除く。残留する蛋白を、アプロチニン（2500 KIU）、ヘパリン（20IU）およびアミカシン硫酸塩（2000mg）を含むくえん酸・グリシン緩衝液100mlに37℃で溶解し、無菌ろ過する。ろ液は第ⅠⅢ因子少なくとも1000単位およびフィブリノーゲン少なくとも7500mgを含む。

市販のコラーゲン不織布を、約70cmの寸法の平坦片に分割し、各平坦片を、無菌条件下第ⅠⅢ因子およびフィブリノーゲン含有溶液で処理する。その後、平坦片を冷凍し、膨潤した片を凍結乾燥し無菌包装する。

予じめ製造したコラーゲン平坦片または不織材料を用いる代りに、これをペトリ皿中で凍結乾燥することによりその場で作ることができ、この場合も第ⅩⅢ因子およびフィブリノーゲン含有溶液の含浸工程は上記と同様に行なう。

## 実施例 2

冷凍ひと新鮮血漿を2℃に加熱し、第ⅩⅢ因子とフィブリノーゲンを含む冷凍沈殿を遠心分離により得る。

冷時可溶性蛋白を冷凍沈殿から緩衝液で抽出して除く。残留する蛋白を、アプロチニン(2500 KIU)、ヘパリン(20 IU)およびアミカシン硫酸塩(2000 mg)を含むくえん酸・グリシン緩衝液100 mlに溶解し、無菌ろ過する。ろ液は第ⅩⅢ因子少なくとも1000単位およびフィブリノーゲン少なくとも7500 mgを含む。

この混合物に無菌条件下で無菌1%コラーゲン溶液100 mlを加える。その後この溶液を20 mlずつの部分に分割し、ペトリ皿に入れ、厚み2ないし5 mmの層を形成する。次いで、ペトリ皿中の

液を冷凍して凍結乾燥し、多孔性平坦構造物を作る。これらを最終容器としてペトリ皿中に収容する。使用時には、これをペトリ皿から出し、傷領域に当接する。

## 実施例 3

実施例1と同様にして、冷凍ひと新鮮血漿から冷凍沈殿を得、これから冷時可溶性蛋白を分離することにより第ⅩⅢ因子およびフィブリノーゲン含有蛋白ベース材料を得、C<sub>1</sub>-不活化剤(35 PU)、ヘパリン(20 IU)およびグルタミン硫酸塩(2500 mg)を含むくえん酸・グリシン緩衝液に溶解し、無菌ろ過する。

溶解緩衝液に、さらに天然含有量の2倍以下の第ⅩⅢ因子を添加してもよく、これは抗生物質が含まれる場合に好ましい。

この混合物に、無菌条件下で、同量の市販3.5%ゼラチン溶液を加える。次いで混合物をペトリ皿中で平坦形状に成形し、実施例1記載のように、膨潤片を凍結乾燥し無菌包装する。

## 実施例 4

第ⅩⅢ因子およびフィブリノーゲン含有蛋白ベース材料の製造を実施例1および2と同様に行ない、くえん酸・グリシン緩衝液による溶解と無菌ろ過も同様に行なう。ろ液に同量の6%ヒドロキシエチレンでんぶんを混合し、混合物をペトリ皿に分けて平坦構造に成形し、冷凍し、凍結乾燥し、無菌包装する。

特許出願人 イムノ・アクチエンゲゼルシャフト・  
フュール・ヘミシュ・メディツィニツシエ  
・プロデュクテ

代理人 弁理士 青 山 篠 ほか1名